

ПСЕВДОМЕМБРАНОЗНЫЙ КОЛИТ ПО МАТЕРИАЛАМ АУТОПСИЙ КРУПНОГО МНОГОПРОФИЛЬНОГО СТАЦИОНАРА

Е.И. Белинская^{1,2,3}, В.В. Свистунов^{2,3}, В.А. Цинзерлинг¹

¹ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

² Иркутская городская клиническая больница №1, Иркутск, Россия

³ Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск, Россия

Pseudomembranous colitis on autopsy materials of large multi-type hospital

E.I. Belinskaya^{1,2,3}, V.V. Svistunov^{2,3}, V.A. Tsinkerling¹

¹ Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia

² Irkutsk Clinical Hospital № 1, Irkutsk, Russia

³ Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia

Резюме

В условиях широкого и зачастую нерационального применения антибактериальных препаратов проблема антибиотик-ассоциированных колитов стала актуальной. По данным литературы, клостридий-ассоциированная диарея (псевдомембранозный колит) не регистрируется, а ее клиническая диагностика является неудовлетворительной.

Цель исследования: изучить распространенность псевдомембранозного колита в многопрофильном стационаре по данным аутопсий и дать его клинкоморфологическую характеристику.

Материалы и методы: проанализирована медицинская документация (протоколы вскрытия, истории болезни) умерших за 2008–2013 гг., у которых на аутопсии был диагностирован псевдомембранозный колит. При проведении аутопсии оценивались макроскопические изменения толстого и тонкого кишечника (размер и характер расположения псевдомембран, распространенность поражения, другие изменения стенки кишки). При гистологическом исследовании секционного материала применялись окраска гематоксилин-эозином, азуром, PAS-реакция. В 2 случаях проведено бактериологическое исследование.

Результаты: выявлена тенденция к увеличению частоты встречаемости псевдомембранозного колита, а также его доли в структуре аутопсий. За 2008–2010 гг. на аутопсиях выявлено 6 случаев ПМК (0,28 % от всех выполненных аутопсий в ОГАУЗ «ИГКБ №1»). В 2011–2013 гг. было зарегистрировано 20 случаев ПМК, что составило 1,52 % в структуре аутопсий. Определены факторы риска развития псевдомембранозного колита, его клинические и морфологические проявления. Отмечена низкая прижизненная диагностика данного заболевания, проанализированы ее причины.

Заключение: проблема антибиотик-ассоциированной диареи с развитием псевдомембранозного колита сохраняет свою актуальность в связи с тенденцией к увеличению частоты встречаемости этой патологии и ее неудовлетворительной клинической диагностикой.

Ключевые слова: псевдомембранозный колит, антибиотик-ассоциированная диарея, *Clostridium difficile*, аутопсия.

Abstract

As a result of wide and irrational antibiotics using the problem of AAC has become an issue. According to medical sources *Clostridium difficile*-associated diarrhea (pseudomembranous colitis) is not registered and its clinical diagnostics is unsatisfactory.

The purpose of the research is to study the pseudomembranous colitis incidence on autopsy material in a multi-type hospital and to give its clinical and morphological characteristics.

Methods and materials: the medical records (autopsy protocols, patients' histories) of the deceased with pseudomembranous colitis diagnosed on autopsy for the period of 2008–2013 yy were analyzed. The macroscopic changes of small and large bowel (size and pseudomembrane location, lesion focus, other colonic wall variations) were assessed on autopsy.

The stainings by hematoxylin-eosin, azur, PAS-reaction were used for histological diagnostics. The bacteriological testing was conducted in 2 cases.

The results. The growing tendency of the pseudomembranous colitis frequency as well as its parts in the autopsy structures were revealed. Six cases of pseudomembranous colitis are detected on autopsy (0,28 % of all performed autopsies in Irkutsk hospital №1) for 2008–2010 y.y. Twenty cases of pseudomembranous colitis were registered for 2011–2013 y.y., that was 1,52 % in the autopsy structure. The risk factors of pseudomembranous colitis development, its clinical and morphological presentations were identified. Low lifetime diagnostics of this disease was remarked and its causes were analyzed.

Conclusion. The problem of antibiotic-associated diarrhea with pseudomembranous colitis development is an issue because of the growing incidence of this disease and its unsatisfactory clinical diagnostics.

Key words: pseudomembranous colitis, antibiotic-associated diarrhea, *clostridium difficile*, autopsy.

Введение

Одной из актуальных проблем клинической медицины является развитие у пациентов на фоне применения антибактериальных препаратов антибиотик-ассоциированной диареи (ААД). ААД развивается у 5–39% лиц, получающих антибиотики [1–5]. Степень тяжести ААД варьирует от субклинического, доброкачественного течения до тяжелейшего, протекающего в форме псевдомембранозного колита (ПМК). Риск развития ПМК не зависит ни от дозы антибиотика, ни от кратности, ни от способа введения препарата [6]. Среди всех случаев ААД ПМК составляет 10–20% [1, 2]. Летальность при нем достигает 30–44% [3, 4, 7, 8].

ПМК — это острое воспалительное заболевание кишечника, более чем в 90% случаев вызываемое *Clostridium difficile* [4]. По данным литературы, антибиотики предшествуют развитию ПМК в 60–85% наблюдений [9]. Так же описано развитие ПМК при использовании антинеопластических препаратов, иммуносупрессивной терапии, препаратов золота, нестероидных противовоспалительных средств, антидиарейных препаратов, нейролептиков [9]. Некоторые исследования и недавние мета-анализы показали, что лечение ингибиторами протонной помпы также ассоциируется с повышенным риском инфекции *C. difficile* [10].

C. difficile — облигатно анаэробная грамположительная спорообразующая бактерия. Споры *C. difficile* устойчивы к воздействию физических и химических факторов, благодаря чему возбудитель способен длительно выживать во внешней среде.

Основными факторами патогенности *C. difficile* являются токсины А и В [7, 11–18]. Каждый из токсинов играет определенную роль в патогенезе инфекции *C. difficile*, но до 15% случаев инфекции *C. difficile* вызывается токсин А-негативными штаммами (А-, В+). В то же время токсин В-негативные штаммы встречаются крайне редко [15, 19].

Третьим фактором патогенности является так называемый бинарный токсин, который продуцируют около 6–12,5% штаммов *C. difficile* [20]. Имеются данные, что штаммы, продуцирующие бинарный токсин, ассоциируются с более тяжелым течением болезни, более высокой летальностью и более частыми рецидивами инфекции [4, 7, 11, 12, 17, 21, 22].

Исторически инфекция *C. difficile* рассматривалась как главная причина госпитальной диареи. Внутрибольничные случаи инфекции *C. difficile* могут иметь как спорадический, так и эпидемический характер. Эпидемические вспышки наиболее характерны для отделений интенсивной терапии, хирургических, онкогематологических отделений,

гериатрических центров и учреждений длительного ухода [7]. С 2004 г. вспышки *C. difficile* инфекции в Северной Америке и Европе были связаны с эпидемически распространяющимся штаммом RT027; BI/NAP01.

Данный риботип продуцирует повышенное количество токсина В, и бинарный токсин ассоциируется более высоким уровнем заболеваемости и смертности, а также связан с развитием инфекции *C. difficile* в обществе [15–17].

Последнее время отмечено увеличение развития инфекции *C. difficile* вне связи с медицинскими учреждениями. Так, в США и Европе от 15% до 44% случаев инфекции *C. difficile* встречается в обществе без предшествующей госпитализации и приема антибиотиков в анамнезе [10]. Имеются данные, что основным фактором риска развития инфекции *C. difficile* в обществе является прием ингибиторов протонной помпы [10].

В Европе доминирующим риботипом, идентифицированным в случаях внебольничной инфекции *C. difficile*, является риботип 078, который, как и риботип 027, характеризуется повышенной выработкой токсина В и синтезом бинарного токсина [17].

Основными факторами риска развития ПМК являются нахождение в лечебном учреждении, антибактериальная терапия, возраст старше 65 лет, почечная недостаточность, злокачественные новообразования, прием ингибиторов протонной помпы, блокаторов H-2 гистаминовых рецепторов, предшествующие госпитализации, оперативные вмешательства на органах брюшной полости, хронические воспалительные заболевания кишечника, врожденные и приобретенные иммунодефициты [1, 2, 4, 7, 9, 14, 16, 19, 22].

Частота бессимптомного носительства *Clostridium difficile* среди взрослого населения 3–8% [2, 4, 7, 21], при этом его популяция в составе нормальной микрофлоры кишечника здорового взрослого человека не превышает 0,01–0,001%. Она существенно возрастает (до 15–40%) при приеме антибиотиков, угнетающих рост штаммов кишечной микробиоты, которые в норме подавляют жизнедеятельность *Clostridium difficile* [22].

Типичная клиническая картина ПМК включает в себя жидкий стул, боль в животе и лихорадку. Доминирует в клинической картине диарейный синдром, который в отдельных случаях может быть единственным проявлением заболевания. Частота дефекации в сутки достигает 5 раз, доходя иногда до 20–30. Стул, как правило, водянистый, небольшого объема. Часто стул содержит примесь слизи, тогда как примесь крови не характерна. Учитывая длительный и упорный характер диареи, у больных развиваются водно-электролитные нарушения, гиповолемия, снижение плазменного уровня альбуминов, развитие отеков вплоть до анасарки, гипотензия.

Одновременно с диареей больных беспокоит боль в животе разной интенсивности, преимущественно спастического характера.

Описано молниеносное течение ПМК, при котором диарейный синдром может отсутствовать, а на первый план выходят симптомы острой кишечной непроходимости и острого живота.

В большинстве случаев температура тела у больных с ПМК держится на фебрильных цифрах.

Характерным лабораторным признаком для ПМК служит достаточно выраженный лейкоцитоз периферической крови, составляя в среднем $15,8 \times 10^9/\text{л}$ [7], в ряде случаев возможно развитие лейкомоидной реакции, при которой количество лейкоцитов может достигать $40 \times 10^9/\text{л}$ [21].

ПМК может осложниться развитием токсического мегаколона, перфорацией толстой кишки с развитием перитонита, инфекционно-токсическим шоком.

Диагностика *C. difficile*-ассоциированной диареи основана на комплексной оценке анамнестических, клинических, лабораторных и эндоскопических данных.

Анамнестически инфекция *C. difficile* должна быть заподозрена у пациентов с диареей, получавших антибиотики в предшествующие 3 месяца, а также у пациентов с диареей, развившейся спустя 72 ч после госпитализации [20].

Для лабораторной диагностики *C. difficile*-инфекции рекомендован двухшаговый метод, который состоит из чувствительного первичного (скринингового) теста и последующего, более специфичного подтверждающего теста [19]. В качестве скринингового метода используется тест на глутаматдегидрогеназу (ГДГ). Если результат положительный, проводится тест на наличие токсинов. В качестве подтверждающих наличие токсинов тестов могут использоваться ИФА, реакция нейтрализации токсина, дот-иммуноблоттинг [7, 12, 23].

Специфичность эндоскопического исследования с биопсией при ПМК достигает 100% [7].

Лечение ПМК начинается с отмены «причинного» антибиотика и назначения метронидазола или ванкомицина внутрь.

Цель исследования — изучить распространенность ПМК в многопрофильном стационаре (Иркутская городская клиническая больница № 1 (ИГКБ № 1)) за период 2008—2013 гг. по материалам аутопсий и анализу медицинской документации и дать клинико-морфологическую характеристику выявленных наблюдений.

Материалы и методы

По данным медицинской документации (протоколы вскрытия, истории болезни) за 2008—2013 гг. проанализировано 26 случаев ПМК, выявленного

на аутопсии умерших в ИГКБ № 1 за данный период. Доля ПМК в структуре аутопсий патолого-анатомического отделения по ИГКБ № 1 за этот период составила 1,0%.

На аутопсии при выявлении характерных для ПМК изменений (возвышающиеся серо-желтые бляшки) оценивались размер и характер расположения псевдомембран (сливной, дискретный), распространенность поражения, другие изменения стенки кишки — отек и гиперемия слизистой оболочки, утолщение стенки, состояние брыжейки, проходимость мезентериальных сосудов. Для гистологического исследования материал забирался из наименее и наиболее измененных участков, применялась окраска препаратов гематоксилином-эозином, азуром, PAS-реакция. В 2 случаях проведено бактериологическое исследование.

Результаты и обсуждение

Умершие были из разных отделений больницы: терапевтического — 8 больных (30,8%), экстренной хирургии — 10 (38,5%), гнойной хирургии — 6 (23%), других отделений хирургического профиля (гинекологии, урологи) — 2 (7,7%).

Распределение количества случаев ПМК по годам было следующее: 2008 — 3 случая (0,78% от всех аутопсий в ИГКБ №1), 2009 — 3 (0,71%), 2010 — 0; 2011 — 6 (1,5%), 2012 — 5 (1,05%), 2013 — 9 (2,0%).

Возраст исследуемых составил от 25 до 95 лет. На возрастную группу старше 60 лет пришлось 80,8% наблюдений.

Распределение умерших с ПМК по возрасту представлено на рисунке 1.

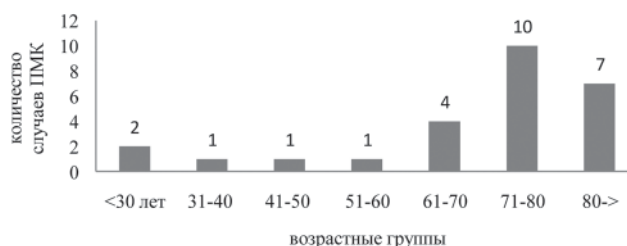


Рис. 1. Распределение случаев ПМК по возрастным группам

Из 26 умерших с ПМК женщин было 14 (54%), в возрастной группе старше 60 лет — 11 (70%).

По данным историй болезни жалобы на вздутие живота предъявляли 10 больных (38,5%), на боль в животе и жидкий стул — 10 больных (38,5%), у 5 пациентов (19,2%) имелись жалобы на боль в животе, а данные о стуле отсутствовали. При объективном обследовании у 8 больных (30,8%) имели место симптомы «острого живота», у 6 (23%) —

отмечалась болезненность при пальпации и еще у 6 (23%) — лихорадка. Гипотония зарегистрирована у 18 (69,2%), признаки ОПН (олиго-, анурия, азотемия) имелись у 22 больных (84,6%).

В анализах крови у 23 пациентов (88,5%) отмечался лейкоцитоз со сдвигом формулы влево до миелоцитов, в 9 случаях (34,6%) количество лейкоцитов в периферической крови превышало $30 \times 10^9/\text{л}$, что соответствовало лейкомоидной реакции. Гипопротеинемия зафиксирована в 77,0% (20 человек).

Продолжительность стационарного лечения до наступления летального исхода составила от 1 до 83 койко-дней, в среднем $23,06 \pm 9,6$ к/д. Распределение случаев ПМК в зависимости от длительности стационарного лечения представлено на рисунке 2.

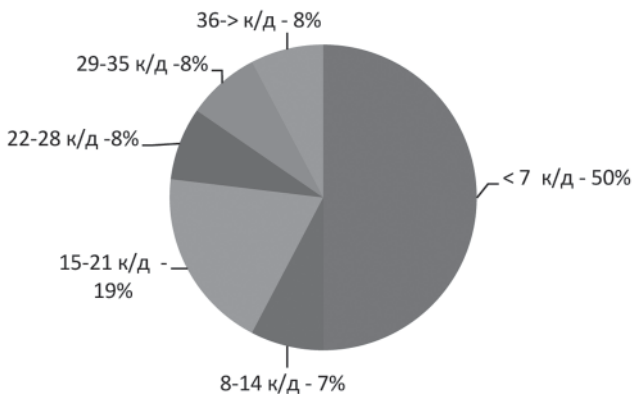


Рис. 2. Распределение случаев ПМК в зависимости от длительности стационарного лечения

Половина случаев ПМК (13 наблюдений) выявлена у больных со сроками стационарного лечения менее 7 дней. Эти больные составили I группу наблюдений.

Во II группу отнесены случаи со сроками госпитализации более 8 койко-дней (13 случаев — 50%).

Средний возраст больных в I группе составил 69,2 лет, во II группе — 69,8 лет.

В первой группе все больные (100%) при поступлении в стационар жаловались на боли в животе, у 6 (46%) имелся жидкий стул (в остальных случаях сведения о нем в истории болезни отсутствовали).

Большая часть больных I группы — 12 (92,3%) в связи с объективно выявленными симптомами острого живота были госпитализированы в отделения хирургического профиля. Двум пациентам экстренно выполнена лапароскопия и еще 7 больным — лапаротомия. Большинство операций (6 — 66,7%) имели эксплоративный характер. В одном наблюдении на операции была выявлена перфорация поперечно-ободочной кишки, выполнено ее ушивание. Через 2 недели в связи с вновь развив-

шимися симптомами перитонита была выполнена повторная лапаротомия, на которой диагностирована несостоятельность ушитого ранее перфорационного отверстия и выполнена резекция поперечной ободочной кишки (при гистологическом исследовании операционного материала — ПМК с изъязвлениями и перфорацией язвы). В одном случае произведено ушивание перфорации дивертикула сигмовидной кишки и у одной больной резецирован яичник (перекрут простой серозной кисты).

В этой группе у 7 больных (53,8%) в анамнезе имел место документально подтвержденный прием антибиотиков в предшествующие 2 недели до госпитализации, 8 (61,5%) больных в предыдущие 3 недели находились на стационарном лечении по поводу пневмонии, ОНМК, туберкулеза.

Средняя продолжительность госпитализации до наступления летального исхода в I группе составила 3,3 койко-дня. Досуточная летальность была 30,8%.

По данным патолого-анатомического исследования, ПМК явился основной причиной смерти в 11 случаях (84,6%). В 2 случаях он играл в танатогенезе вспомогательную роль и был вынесен в рубрику сопутствующего заболевания (основное заболевание в обоих случаях — генерализованный туберкулез).

Прижизненно ПМК диагностирован в 2 случаях (15,4%) на основании анамнеза заболевания и клиники. Несмотря на симптомы диареи у 6 больных, бактериологическое исследование кала не проводилось. В 84,6% диагноз ПМК был установлен на аутопсии.

С учетом малых сроков госпитализации, приема антибиотиков и стационарного лечения в анамнезе у большинства больных, жалоб на боли в животе и объективных симптомов «острого живота» при поступлении в стационар, отсутствия интраоперационных данных за острую хирургическую патологию, можно предположить, что в I группе (сроки госпитализации менее 7 койко-дней) больные поступали в стационар уже с развернутой клиникой ПМК, который не был диагностирован на клиническом этапе и явился непосредственной причиной смерти в 11 (84,6%) случаях.

В II группе с длительностью стационарного лечения 8 и более койко-дней большинство больных находилось в отделении терапии (53,8%), двое больных были переведены туда из отделений хирургического профиля после лечения острой хирургической патологии (острый холецистит, флегмона лица), один больной переведен из неврологического отделения, где лечился по поводу ОНМК, в связи с развившейся пневмонией (симптомы ПМК при поступлении в стационар отсутствовали).

Средняя продолжительность госпитализации до наступления летального исхода составила $26,6 \pm 11$ койко-дней.

Во всех случаях проводилась антибиотикотерапия (лечение острого холецистита, пневмонии, перитонита, флегмоны лица, пиелонефрита, панкреонекроза); 1 больной получал полихимиотерапию по поводу рака языка. Применялось от 2 до 9 антибактериальных препаратов (Цефтриаксон применялся в 61,5% случаев, Метрогил — 46,2%, Тиенам — 30,8%, Ципрофлоксацин — 30,8%). Установлено, что терапия цефалоспорины III поколения предрасполагает к развитию *C. difficile*-ассоциированных болезней гораздо чаще, чем пенициллинами узкого спектра активности и ингибиторозащищенными пенициллинами [7].

Шести больным (46,2%) выполнялись операции на органах брюшной полости (холецистэктомия, резекция тонкого кишечника, некрэктомия по поводу панкреонекроза, ушивание острой язвы двенадцатиперстной кишки). Двум больным произведены эксплоративные лапаротомии при подозрении на острую хирургическую патологию.

В структуре патолого-анатомического диагноза ПМК в 8 (61,5%) случаях являлся осложнением основного заболевания. В остальных 5 случаях ПМК не играл ведущей роли в танатогенезе.

Прижизненная диагностика ПМК в данной группе также составила 15,4%, в обоих случаях диагноз был подтвержден положительным анализом кала на токсины А и В *Clostridium difficile*. В остальных случаях бактериологического исследования кала, анализа на токсины *Clostridium difficile* не проводилось. В 84,6% диагноз ПМК установлен посмертно.

Длительное стационарное лечение, массивная антибактериальная терапия, оперативные вмешательства на органах брюшной полости позволяют предположить, что у данных больных с длительными сроками стационарного лечения ПМК развивался во время госпитализации и осложнял течение основного заболевания.

На аутопсии в 24 случаях (92,3%) было выявлено тотальное поражение толстой кишки. В 1 случае (3,8%) в процесс была вовлечена подвздошная кишка и аппендикс. По данным литературы, вовлечение тонкой кишки и аппендикса встречается крайне редко. Так, до 2007 г. описано только 3 случая поражения аппендикса при ПМК [15]. И еще в 1 случае поражение ограничилось прямой и сигмовидной кишкой. В 1 случае (3,8%) имела место перфорация поперечной ободочной кишки. Во всех случаях макроскопическая картина характеризовалась отеком и гиперемией слизистой оболочки, на которой определялись возвышающиеся желтые или серо-желтые бляшки (псевдомембраны) размерами от 0,2 до 1,5 см. В части наблюдений бляшки располагались дискретно (рис. 3, 4), в некоторых

случаях была выражена тенденция к слиянию бляшек с формированием обширных полей (рис. 5).



Рис. 3. ПМК. Стенка толстой кишки утолщена, отечна, на ярко гиперемированной слизистой возвышающиеся желтые бляшки



Рис. 4. ПМК. Дилатация просвета кишки; отечная, гиперемированная слизистая с возвышающимися желто-зелеными бляшками с тенденцией к слиянию

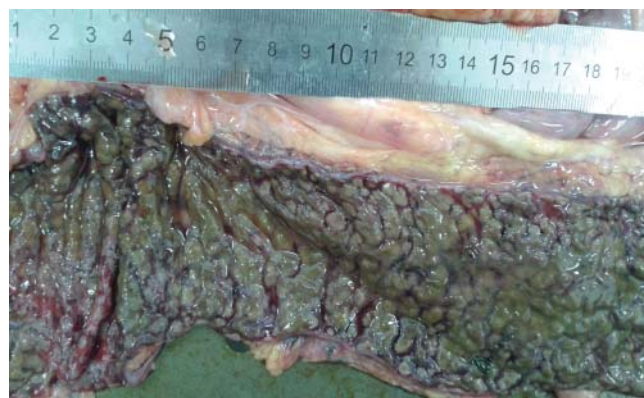


Рис. 5. ПМК. На слизистой имеются зеленые возвышающиеся бляшки, формирующие крупные поля

При гистологическом исследовании псевдомембраны состояли из слизи, фибрина, нейтрофилов и эритроцитов в различных пропорциях (рис. 6–8). В области бляшек имелась гиперсекреция слизи. Во всех случаях отмечался отек, расстройства кровообращения в подслизистой оболочке в виде расширения и полнокровия сосудов, иногда с тромбозами и лейкостазами (рис. 9), кровоизлияниями.

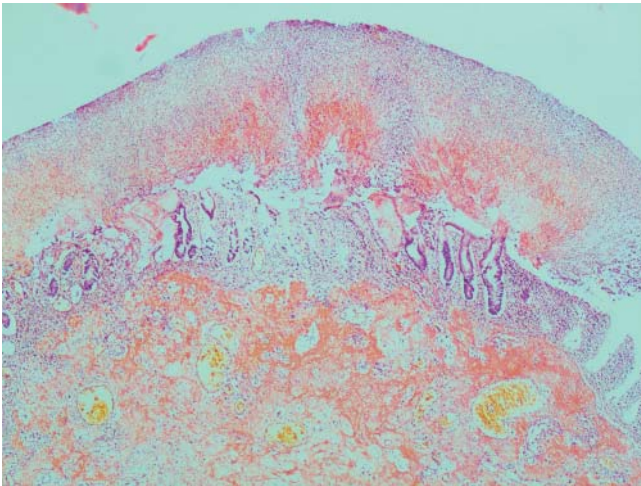


Рис. 6. Окраска гематоксилин-эозином, ув. $\times 40$. ПМК. Некроз эпителия поверхностных отделов крипт, на поверхности фибрин, лейкоциты, эритроциты, слизь. В подслизистой оболочке отек, выраженные расстройства кровообращения в виде расширенных, полнокровных сосудов, кровоизлияний

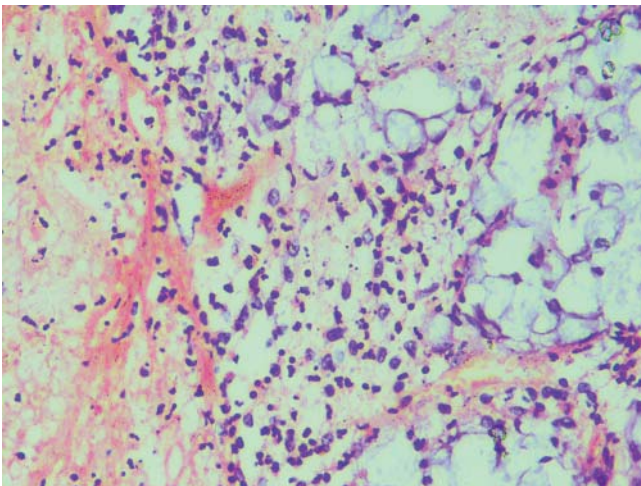


Рис. 7. Окраска гематоксилин-эозином, ув. $\times 400$. ПМК. В сохранных отделах крипт гиперсекреция слизи, десквамация эпителия; на поверхности фибрин, «обломки» лейкоцитов

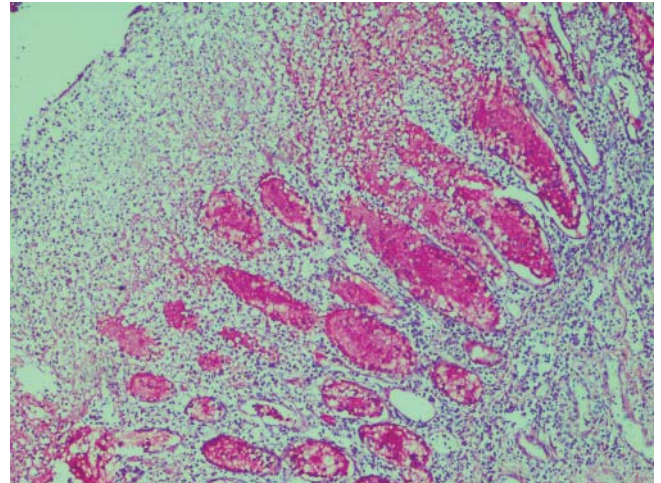


Рис. 8. Окраска PAS-реакция, ув. $\times 100$. ПМК. В сохранных отделах крипт гиперсекреция слизи

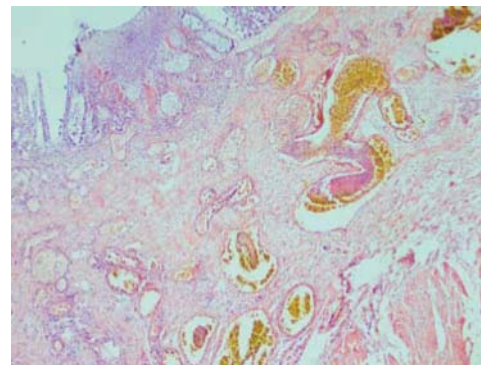


Рис. 9. Окраска гематоксилин-эозином, ув. $\times 40$. ПМК. Некроз нескольких крипт с фибрином, выраженным скоплением лейкоцитов на поверхности; в подслизистой оболочке отек, рассеянная лейкоцитарная инфильтрация, тромбы в сосудах с большим количеством лейкоцитов, кровоизлияния

При бактериологическом исследовании содержимого толстой кишки, проведенного в 2 случаях, были получены: *Klebsiella pneumoniae* и грибы рода *Candida* в одном случае и *Proteus mirabilis*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans* — во втором.

Заключение

Проблема ААД с развитием ПМК сохраняет свою актуальность в связи с тенденцией к увеличению частоты встречаемости этой патологии и ее неудовлетворительной клинической диагностикой — по данным нашего исследования, прижизненная диагностика ПМК имела место в 4 случаях (15,4%).

Факторами риска в развитии ПМК, кроме антибиотикотерапии, является возраст и пол пациентов, длительные сроки стационарного лечения, тяжелая сопутствующая патология.

Причинами низкой прижизненной диагностики ПМК по нашим данным являются:

- некачественный сбор жалоб пациентов (отсутствие данных о стуле больных более чем в половине историй болезни);
- недостаточное внимание к таким данным анамнеза, как недавний прием антибиотиков и предшествующие госпитализации;
- отсутствие бактериологического исследования и исследования кала на токсины *Clostridium difficile* у больных с диареей;
- низкая настороженность в отношении инфекции *C. difficile* у больных из группы риска.

Литература

1. Корнева, О.Н. Антибиотикоассоциированный колит: патоморфология, клиника, лечение / О.Н. Корнева, В.Т. Ивашкин // РЖГГК. — 2007. — № 3. — С. 65–70.
2. Самсонов, А.А. Антибиотики: друзья или враги, как найти консенсус? Взгляд гастроэнтеролога на антибиотикоассоциированную диарею / А.А. Самсонов, Е.Ю. Плотникова // Трудный пациент. — 2012. — № 6, Т. 10. — С. 16–24.
3. Успенский, Ю.П. Антибиотик-ассоциированная диарея: актуальность проблемы, профилактика и терапия / Ю.П. Успенский, Ю.А. Фоминых // Архив внутренней медицины. — 2013. — № 2 (10). — С. 46–53.
4. Фоминых, Ю.А. Антибиотик-ассоциированные состояния в медицинской практике: актуальность проблемы, пути решения / Ю.А. Фоминых, И.Г. Пахомова // РМЖ. — 2012. — № 15. — С. 754–757.
5. Муляр, Н.Ф. *Clostridium difficile*-ассоциированные диареи в многопрофильном стационаре / Н.Ф. Муляр [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. Иркутск. — 2012. — № 5 (87). — Ч. 1. — С. 72–75.
6. Алексеечкина, О.А. Возможности ультразвукового исследования в диагностике псевдомембранозного колита у хирургических больных / О.А. Алексеечкина [и др.] // РЖГГК. — 2012. — Т. 21, № 2. — С. 29–35.
7. Лобзин, Ю.В. Современные представления об инфекции *Clostridium difficile* / Ю.В. Лобзин, С.М. Захаренко, Г.А. Иванов // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2002. — № 3, т. 4. — С. 200–233.
8. Аруин, Л.И. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника / Л.И. Аруин, Л.А. Капуллер, В.А. Исаков. — М.: Трида X, 1998. — 483 с.
9. Петрук, М.Н. Псевдомембранозный колит / М.Н. Петрук, С.П. Нешитов // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. — 2009. — № 4. — С. 55–60.
10. Freedberg, D.E. *Clostridium difficile* infection in the community: Are proton pump inhibitors to blame? / D.E. Freedberg, J.A. Abrams // WJG. — 2013. — 19 (40). — P. 6710–6713.
11. Дорофеев, А.Э. Псевдомембранозный колит: этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение / А.Э. Дорофеев, Е.А. Дядык, О.А. Рассохина // Гастроэнтерология. — 2011. — № 375. — С. 5–8.
12. Svesson, A.M. Pathology Consultation on Detection of *Clostridium difficile* / A.M. Svesson, P.R. LaSala // Am J Clin Pathol. — 2012. — V. 137. — P. 10–15.
13. Dupont, H.L. Diagnosis and management of *Clostridium difficile* infection / H.L. Dupont // Clinical Gastroenterology and Hepatology. — 2013. — V. 11. — P. 1216–1223.
14. Loo, V.G. Host and pathogen factors for *Clostridium difficile* infection and colonization/ V.G. Loo [et al.] // The New England journal of Medicine. — 2011. — V. 365. — P. 1693–703.
15. Kazanowski, M. *Clostridium difficile*: epidemiology, diagnostic and therapeutic possibilities — a systematic review / M. Kazanowski [et al.] // Tech Coloproctol. — 2014. — 18. — P. 223–232.
16. Burke, K.E. *Clostridium difficile* Infection: A Worldwide Disease / K.E. Burke, J.T. Lamont // Gut and Liver. — 2014. — V. 8, № 1. — P. 1–6.
17. Smits, W.K. Hypo or hypervirulence. A reflection on problematic *C. difficile* strains / W.K. Smits // Virulence. — 2013. — V. 4, Issue 7. — P. 592–596.
18. Vedantam, G. *Clostridium difficile* infection. Toxins and non-toxin virulence factors, and their contributions to disease establishment and host response / G. Vedantam [et al.] // Gut Microbes. — 2012. — V. 3, Issue 2. — P. 121–134.
19. McCollum, D.L. Detection, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infection / D.L. McCollum, J.M. Rodriguez // Clinical gastroenterology and hepatology. — 2012. — V. 10. — P. 581–592.
20. Carroll, K.C. Biology of *Clostridium difficile*: implications for epidemiology and diagnosis / K.C. Carroll, J.G. Bartlett // Annu.Rev.Microbiol. — 2011. — V. 65. — P. 501–521.
21. Малов, В.А. Роль *Clostridium difficile* в патологии человека / В.А. Малов, В.М. Бондаренко, С.Г. Пак // Журнал микробиологии. — 2009. — № 1. — С. 91–96.
22. Шульпенкова, Ю.О. Антибиотикоассоциированная диарея / Ю.О. Шульпенкова // Русский медицинский журнал. — 2007. — № 6, т. 15. — С. 1–6.
23. Кветная, А.С. Современное состояние лабораторной диагностики *Clostridium difficile* — ассоциированной инфекции / А.С. Кветная, П.С. Макриды, М.К. Бехтерева // Журнал инфектологии. — 2013. — Т. 5, № 3. — С. 5–12.

References

1. Korneeva O.N. Rossijskij zhurnal gepatologii, gastroenterologii i koloproktologii. 2007; 3: 65-70 (in Russian).
2. Samsonov A.A. Trudnyj pacient. 2012; T 10, №6 (in Russian).
3. Uspenskij Yu.P. Archiv vnutrennej mediciny. 2013; №2 (10) (in Russian).
4. Fominyh Yu.A. Rossijskij medicinskij zhurnal. 2012; № 15 (in Russian).
5. Mulyar N.F. Bjulleten' VSNC SO RAMN; 2012, №5 (87) (in Russian).
6. Alekseechkina O.A. Rossijskij zhurnal gepatologii, gastroenterologii i koloproktologii. 2012; T 21, №2 (in Russian).
7. Lobzin Yu.V. Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija. 2002; T 4, №3 (in Russian).
8. Aruin L.I., Kapuller L.L., Isakov V.A. Morphological diagnostics stomach and intestines diseases: Moscow, Triada X; 1998 (in Russian).
9. Petruk M.N. Hirurgija. Zhurnal im. Pirogova. 2009; №4 (in Russian).
10. Svesson A. M. Pathology Consultation on Detection of *Clostridium difficile* / A. M. Svesson, P.R. LaSala // Am J Clin Pathol. — 2012. — 137. — P. 10-15.
11. Dupont H.L. Diagnosis and management of *Clostridium difficile* infection / H.L. Dupont // Clinical Gastroenterology and Hepatology. — 2013. — 11. — P. 1216-1223.
12. Loo V.G. Host and pathogen factors for *Clostridium difficile* infection and colonization/ V.G. Loo, A-M. Bourgault, L. Poirier et al.// The New England journal of Medicine. — 2011. — 365. P. 1693-703.
13. Kazanowski M. *Clostridium difficile*: epidemiology, diagnostic and therapeutic possibilities — a systematic review/

M. Kazanowski, S. Smolarek, F. Kinnarney et al. // Tech Colo-proctol. — 2014. — 18. — P. 223-232

14. Burke K.E. Clostridium difficile Infection: A Worldwide Disease/ K.E. Burke, J.T. Lamont // Gut and Liver. — 2014. Vol. 8, No. 1. P. 1–6.

15. Smits W.K. Hypo or hypervirulence. A reflection on problematic C.difficile strains/ W.K. Smits// Virulence. — 2013. Vol.4, Issue 7. P. 592-596.

16. Vedantam G. Clostridium difficile infection. Toxins and non-toxin virulence factors, and their contributions to disease establishment and host response/G. Vedantam, A. Clark, M. Chu et al.// Gut Microbes. — 2012. — Vol.3, Issue 2. P. 121–134.

17. McCollum D.L. Detection, treatment, and prevention of Clostridium difficile infection/ D.L. McCollum, J.M. Rodriguez// Clinical gastroenterology and hepatology. — 2012. 10. — P. 581-592/

18. Carroll K.C. Biology of Clostridium difficile: implications for epidemiology and diagnosis/ K.C. Carroll, J.G. Bartlett// Annu.Rev.Microbiol. — 2011. -65. P. 501-521.

19. Freedberg D.E. Clostridium difficile infection in the community: Are proton pump inhibitors to blame? / D.E. Freedberg, J.A. Abrams // WJG. — 2013. — 19(40). — P. 6710-6713.

20. Dorofeev A.E. Gastrojenterologija. 2011; №375 (in Russian).

21. Malov V.A. Zhurnal microbiologii. 2009; №1 (in Russian).

22. Shulpenkova Yu.O. Russkij medicinskij zhurnal. 2006; T 15, №6 (in Russian).

23. Kvetnaya A.S. Zhurnal infektologii. 2013; T5, № 3 (in Russian).

Авторский коллектив:

Белинская Екатерина Игоревна — заочный аспирант кафедры патологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, врач-патологоанатом Иркутской городской клинической больницы № 1, ассистент кафедры патологической анатомии Иркутского государственного медицинского факультета; тел.: 8(5239)24-47-07, e-mail: ekaterinaib@yandex.ru

Свистунов Владимир Владимирович — кандидат медицинских наук, заведующий патолого-анатомическим отделением Иркутской городской клинической больницы № 1, заведующий кафедрой патологической анатомии Иркутского государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: 8(5239)24-47-07, e-mail: vvsvistunov@gmail.com

Цинзерлинг Всеволод Александрович — профессор кафедры патологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, д.м.н., профессор; e-mail: zinserling@yandex.ru